KISEP Reviews J Korean Epilep Soc 4(2) : 142-146, 2000

간질기전의 발생학적 측면

Developmental Aspects of Epileptogenesis

박 수 철

Soo Chul Park, M.D., PhD.

신경 전달 기전의 분화 및 발달은 주로 태어나기 전 시기인 intrauterine period에 일어나며 태어난 이후 대사적, 전기적, 또는 화학적 자극에 대한 흥분과 억제 반응을 거치면서 중추신경계에 극적인 변화가 일어나게 된다. 이러한 기간동안 blood brain barrier나 glial system, 그리고 신경간의 연결을 통한 중추신경계의 여러 미성숙된 system들이 발달에 관여하게 되며 이러한 발달과 관련된 여러 요인들이 간질성 발작의 susceptibility를 증가시기는 요인이 된다.[1] 이는 임상적으로도 정상적으로 18개월에서 24개월 사이의 중추신경계의 발달 단계에서 일어나는 변화와 관련되어 영유아와 유년기 혹은 성인에서의 간질성 발작의 빈도나 임상적 양상 또는 그 전파 양상이나 억제등이 모두 나이와 관련되어 다르게 나타난다. 이러한 양상은 시기적으로 신체 호르몬의 영향을 많이 받는 청년기에서 신경 세포의 본성이 성인에서와는 다른 것처럼 노년층에서 간질 발작의 빈도가 증가하는 것도 신경의 흥분성 억제성 기전에 새로운 변화로 인한 가능성을 제시한 연구도 있다.[2]

정상 뇌의 발달

성인 뇌에서 초기에는 세포가 overproduction과 neuroprocess의 과정을 거치나 나중에는 세포간 효과적인 communication을 위해 세포 수를 조절함으로써 최종적으로 신경 세포의 크기나 신경세포간 연결을 이루게 된다.[3-5] 이때 신경 세포간의 교신은 신경 연접(synapses)간의 gap junction을 통해 이루게 되는데 이러한 신경 연접은 아주 단순한 생명 형태에도 존재하는 것으로 영장류에서는 초기에 매우 많다가 신경전달물질의 분비와 함께 점차 성숙되어 가면서 그 수가 감소하는 양상을 보인다.[6)7] 이러한 신경전달물질은 presynaptic site에서 분비되어 postsynaptic site의 흥분성을 조절하는데 전자현미경적으로 보면 흥분성 신경 연접은 비대칭이면서 주로 dendrite의 원위부에 분포하는 반면 억제성 신경 연접은 soma가까이에 대칭적인 분포를 보인다. 수초화(myelination) 과정 또한 신경 세포의 성숙에 중요한 요인인데 이는 초기에는 임신 후기에 천천히 수초화가 진행되다가 태생 직후에 매우 빠르게 진행되는데 그 속도는 중추신경계의 부위마다 서로 다르게 일어난다. 이는 accessory olfactory bulb나 ventral thalamus와 같이 계통발생학적으로 old area에서 먼저 일어나며 corpus callosum이나 frontopontine fiber와 같은 부위에서는 영유아의 후기에 수초화가 이루어진다.[8-10] 사람에서는 신경모세포(neuroblast)는 태어날 때 거의 분화(differentiation)가 되어 있어서 출생전시기에 증식(proliferation)이 끝나 있는 상태이나 수초화는 초기 수년에서 일어난다. 실험동물로 많이 사용되는 설치류의 경우 5~8일된 설치류의 뇌는 완전히 성숙된 인간의 뇌에 해당하며 30~35일된 경우 사람의 사춘기 정도의 연령에 해당된다.[11]

미성숙 신경세포의 신경생리학적 특징

Neonatal kitten에의 해마나 neocortex로 가는 afferent pathway를 자극 했을 경우 adult cat에서 보이는 것과는 다른 prolonged post-synaptic potential(PSPs)을 보이며[12] thalamocortical pathway를 자극했을 경우 neocortical neuron에서 prolonged excitatory post-synaptic potential(EPSPs)을 보인다 이때 하나 이상의 spike potential을 보이는 경우는 거의 없으며 반복적인 자극이 급속히 억제되는 양상을 보인다. 반면 neocortex나 해마의 미성숙 신경세포 모두에서 prolonged inhibitory postsynaptic potential(IPSPs)가 쉽게 유도된다. 이와같이 PSPs 이 long duration으로 보이는 것은 미성숙

연세대학교 의과대학 신경외과학교실
Department of Neurology Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea
교신저자 : 박수철, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134
TEL : (02) 361-5466 · FAX : (02) 393-0705
E-mail : scpark@yumc.yonsei.ac.kr

신경 세포의 high input resistance나 신경연접에 존재하는 신경전달물질의 양 때문으로 보이며 또한 IPSPs가 분명하게 보이는 것은 이 시기에 inhibitory synapses가 조기에 발달되어 있음을 시사한다고 하겠다.[12] 쥐를 통한 실험에서도 위와 같은 결과를 보여주며 미성숙 신경세포는 보다 천천히 회복되며 low inactivation thresholds를 갖고 있는데[13] 이러한 미성숙 신경 세포에서의 흥분성 drive는 GABA A 수용체에 작용하는 GABA에 의한 것으로 생각되고 있다.[14]

간질 발작 과정

1. Focal epileptogenesis

미성숙 해마는 neocortex 보다 간질 발작을 일으키기 쉬운 것으로 알려져 있다. 특히 미성숙 쥐의 CA1 부위가 억제 양상이 나타나는 시기가 늦어짐으로 해서 간질 발작의 susceptibility의 변화를 관찰할 수 있는 좋은 예인데[13)14)] 이 부위에서는 자극에 의해서건 자발적이건 간질양 afterdischarge가 잘 일어나는 것을 관찰할 수 있다. 이 부위를 자극한 경우 태생 후 처음 2주간에는 depolarizing PSPs 만을 보이며[15)16)] 10~14일이 되어서야 hyperpolarizing IPSPs을 보이는데[17)18)] 이는 성인에서 inhibition과 관련되어 나타나는 presynaptic vesicle을 가진 대칭적 신경 접합(synapses)이 10~18일이 되어서야 나타나는 것과 관련하여 생각할 때 해부학적으로 일치하는 소견이다.[19] 또한 흥미로운 것은 간질 발작의 susceptibility가 억제성이 가장 적은 태생 첫 주에 나타나는 것이 아니라 이러한 억제성이 보이기 시작하는 2~3주 사이에 나타난다는 사실이다. Schwartzkroin은 이러한 발달 단계에서 간질 발작이 잘 일어나는 시기가 나타나는 것은 ① 미성숙 신경세포가 high input resistance를 가지기 때문에 미세 전류의 변화가 큰 전위차를 발생시키며 ② axonal myelination의 증가가 세포간 효율적 신호전달이 가능하게 되고 또한 ③ electronic junction이나 ephaptic influence가 효율적으로 신경세포를 동시에 활성화시키게 되며 ④ 신경교세포가 아직 덜 발달됨으로 해서 K의 세포외 축적을 증가시켜 전체적인 흥분성을 증가시키게 된다고 설명하고 있다.

CA1과는 달리 CA3 부위는 태생 첫 주에도 IPSPs가 존재함을 알수 있으나 그럼에도 불구하고 2~3주에 간질성 뇌파가 잘 나타나는데 이는 일련의 실험을 통해 이 시기에 CA3에서 억제성 기전의 이상보다는 흥분성 활동이 일시적으로 지나치게 활성화되어 나타나기 때문으로 설명하고 있다.[17)18)]

이 시기에 다른 중요한 요인으로서는 excitatory aminoacid가 중요한 역할을 하는데 이러한 시기에 CA1 pyramidal neurojns이 NMDA에 더욱 민감하며 성숙되어 가면서 이러한 민감도는 감소하는 것을 보여준다. 이는 뇌가 성숙하여 가면서 수용체의 수나[19] subunit의 발현이 변화한다는 것을 의미하는데 이러한 흥분성의 증가는 CA3 pyramidal neuron의 basila dendritic layer에 recurrent excitatory synapse가 주로 많이 분포하고[20] 많은 신경세포가 또한 recurrent excitation에 관여하며 미성숙 상태에서는 NMDA 수용체의 voltage dependency가 어른에서처럼 Mg보다는 세포외 Ca에 의해 영향을 받기 때문인 것으로 설명하고 있다.[21]

미성숙 anterior frontal cortex는 adult에서 보다 더 잘 ictal discharge를 나타내며[22] 이 역시 태생 2주에 가장 잘 나타나는 특성을 보인다. 이 시기에도 세포외 K이 관여하며 GABA가 기능을 하고 있는 것으로 알려져 있다. 또한 이 시기에 NMDA가 일시적으로 강력하게 발현되는 것이 흥분성의 증가와 일치하는 것으로 알려져 있으며 시기적으로 간질 발생 기전에 있어 현저한 susscep-tibilty를 보이는 현상은 부분적으로는 이러한 NMDA의 일시적 발현이 관여하는 것으로 설명되고 있다.[23]

2. Seizure propagation

흥분성 활동성을 보이는 비대칭 신경 연접이 태생 초기에는 더 풍부하며 반면 억제성 활동성을 갖는 대칭성 신경 연접이 점차 발달함에 따라 그 수가 많아지는데 GABA의 활동성이 발생 초부터 있어 왔다 하더라도 점차 성숙하면서 현저하게 증가하는 것을 볼 수 있다.[17] 이 시기에 운동성 간질 발작의 임상 양상에 있어 그 정형성이 없는 것도 수초화가 완전히 이루어지지 않은 것으로 설명할 수 있을 뿐 아니라 간질 발작의 뇌파 양상 역시 뚜렷이 정형화된 양상을 보이지 않으며 흔히 이러한 afterdischarge가 양측 대뇌 반구에서 동시성을 갖지 못하는 것을 볼 수 있다. 이러한 양상은 deoxyglucose autoradiographic study에서도 나이에 따른 당대사의 양상이 다르게 나타나는 것을 알 수 있는데[24] 특히 kindled seizure 모델의 rat pup에서는 당대사의 증가가 limbic structure에 국한되어 있으면서 substantia nigra에서 전혀 변화를 보이지 않는다. 반면 adult rat에서는 substantia nigra에서 지속적으로 당대사의 증가를 보이고 있어 이 부위가 seizure control에 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있다.[11]

3. Seizure control

간질 발작의 termination에 대한 기전은 아직 제대로 알려지지 않았으나 앞에서 언급한 substantia nigra가 기저핵의 intrinsic과 extrinsic projection을 가지고 있어 운동 기능을 조절하며[25-27] 이는 간질발작의 조절에도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 따라서 Gale 등[28]은 이러한 substantia nigra가 신경세포의 동시화나 흥분성의 기전에 영향을 미칠 것으로 보고하고 있다. substantia의 두가지 주요 구성부위중 하나인 pars reticulata는 많은 양의 GABA를 포함하고[29] 있는데 이 부위의 GABA sensitive 신경세포가 seizure susceptibility를 조절하는 것으로 알려져 있다.[28)30-33] 이러한 substantia nigra는 적어도 두개의 $GABA_A$ sensitive projection network을 가지고 있어서[34] 간질 발작에 관여하는데 이는 $GABA_A$ alpha 1 subunit의 발현에 따라 전내측 부위는 anticonvulsant 효과를 보이며 후외측 부위는 proconvulsant 효과를 보이며 이는 cortex와 각각 다른 metabolic network을 형성하여 작용하는 것으로 보고되고 있다.[35] 이러한 양상도 나이에 따라 다른 양상을 보이는데 2주 정도의 rat pup에서 $GABA_A$ agonist (muscimol)을 주입하면 상기 언급한 두 가지가 아닌 단 한가지 형태의 대사 변화만을 보인다.[29] 즉 adult rat의 pars reticulata의 posterolateral 부위에서 나타나는 proconvulsant 시의 대사 증가와 같은 양상만을 보이며 또한 이때 adult rat에서 보이는 $GABA_A$ alpha1 subunit의 mRNA 발현은 나타나지 않는다. 이러한 결과로 보아 간질 발작의 억제 기전에는 나이에 따른 substantia nigra의 성숙도가 관여할 뿐 아니라 그 관련 수용체의 빈도나 subunit의 변화도 관여한다는 것을 알 수 있다. 따라서 이를 통해 항경련제의 age-specific effects에 대한 기전적 설명이 어느 정도 가능하다고 할 수 있다. 실제로 항경련제 투여는 stiatum, cortex, ventromedial thalamus의 당대사를 감소시키고 경련을 유발시키는 약제는 cortical meta-bolism을 변화시키지 않고 globus pallidus 만을 활성화시키는 것으로 보고되고 있다.

약물 치료 반응성

동물 실험에서 여러 가지 경련 유발 약제나 호르몬을 투여한 경우 특정 나이군에서만 경련이 억제되는 것을 보고하고 있으며 특히 kindling 모델에서 progesteron이나 corticotropin에 의한 연구는 이러한 경련성 발작에 대한 뇌의 성숙과 관련된 많은 증거를 제시해 주고 있다.[36] 특히 $GABA_B$ receptor agonist인 baclofen은 16 day old rat에서는 kindling 형성을 늦추거나[37] kindled seizure에 의한 전신 발작을 억제하고 recurrent seizure를 억제하는 반면 adult rat에서는 epileptic myoclonus를 증가시킨다. $GABA_A$ receptor mediated inhibition으로 작용하는 phenobarbital은 모든 나이 군에서 간질 발작을 억제시켰으나 $GABA_B$ receptor agonist인 Baclofen은 9 day pup에서는 경련 유발 효과를 15~30 days rats에서는 항경련효과를 보였으나 60 days 이상의 rat에서는 항경련효과를 소실하였다. NMDA receptor blocker인 MK801 역시 용량과 경련 형태 그리고 나이에 따른 다른 효과를 보여주는데 9 day와 60 day rat에서는 clonic seizure에 대해서만 항경련 효과를 보였으나 다른 모든 나이군에서 항경련 효과를 보였고 15 day rat에서 가장 낮은 용량에서 항경련 효과를 보였다. 또한 phenytoin은 clonic seizure에 대해서는 별로 효과가 없었으며 반면 60 day rat에서는 tonic clonic seizure를 억제하였다. 따라서 기존의 여러 항경련제는 나이에 따른 성숙도에 따라 일정한 항경련 효과를 보이지 않으며 따라서 향후 이러한 age specific treatment에 대한 연구가 필요한 실정이다.

간질 발작 자체가 Developing Brain에 미치는 영향

미성숙 뇌는 억제 기전이 덜 발달한 관계로 어른의 뇌에 비해 간질 발작에 더 susceptible한 것으로 알려져 있다. 더 중요한 문제는 이러한 초기의 경련 발작이 뇌에 부정적 영향을 미치는가 하는 점이다. 동물 실험에서 볼 때 전신성 운동성 간질 중첩증이 adult 보다는 young animal에서 더 잘 일어나는 것으로 보고 되고 있다.[38] 그러나 실제로 young animal에서는 간질 중첩증이 해마의 구조적 손상을 일으키지 않는 것으로 보고되고[29)38-42] 있으며 반면 adolescent나 adult animal에서 해마의 구조적 손상이 보고되고 있다. 이미 알고 있듯이 adult에서는 간질 발작으로 해마에서의 신경 세포의 소실과 관련되어 synaptic reorganization이 이루어진다는 것이 보고되고[43] 있으나 실제 developing brain에는 한 연구에서만 그러한 변화를 보고하고 있다.[44] 이 연구에서는 primary visual cortex에 국소적인 penicillin 도포를 통해 발작간 간질양 뇌파를 유도한 후에 neonatal rabbit에서만 구조적 변화와 receptive field property 의 변화가 지속적으로 관찰된 것을 보고하였다. 따라서 간질 발작을 유도한 동물의 나이가 중요한 요인이 될 수 있는데 일반적으로 생각하듯

이 younger animal에서 보다는 older animal에서 영구적 행동의 변화가 나타날 가능성이 높은데 이는 뇌가 성숙해진 후에 그 자신의 변화에 대한 적응성(plasticity)을 잃기 때문으로 생각되어 진다.[45]

동물 실험에서 kainic acid 투여 후에 해마의 손상 양상은 사람의 측두엽 간질에서 보이는 synaptic reorganization과 비슷한 양상을 보여서[43)46)47] 주로 CA3/CA4의 pyramidal cells의 소실이 특징적이다. 이는 이 부위의 glutamate receptor의 subunit인 GLu R2와 $GABA_A$ alpha1 subunit의 발현 감소를 동반하는데[48] 흥미로운 것은 rat pup에서는 이러한 간질발작이나 간질 중첩 발작은 더 잘 일어나지만 상기와 같은 해마의 손상은 잘 일어나지 않는다는 사실인데 실제 약 3 week age까지는 kainic acid에 의해 유도된 간질 발작에서 해마의 세포 소실이나 GLu R2 혹은 $GABA_A$ alpha 1 subunit의 소실이 관찰되지 않으며 synaptic sprouting도 관찰되지 않는 것으로 보고되고 있다.[29)38)39)41)42] 이러한 미성숙 rat에서의 long term neuropathologic, electrophysiological changes가 잘 나타나지 않는다는 것은 이 나이의 rat이 adult 보다 kindling에 의한 간질발작의 유도나 spontaneous seizure에 대한 susceptibility가 낮은 점을 설명해 줄 수 있는 증거가 될 수 있다.[29] 또한 20~25 days 보다 어린 rat에서는 간질 중첩과 같은 심한 간질 발작 후 나중에 간질 발작이 일어나지 않는 것으로 보고 되고[41] 있으나 27 days 이후의 rat에서는 이후 spontaneous seizure나 kindling에 의한 간질 발작의 유도가 가능한 것으로 보아 나이가 간질 발작의 susceptibility에 중요한 요인으로 작용하며 kindling 실험으로 보아 나이와는 상관 없이 간질 발작의 횟수 자체가 또한 seizure susceptibility의 또다른 중요한 요인으로 작용함을 알 수 있다.[30]

결 론

수정이 된 이후 중추신경계가 발달되고 성숙되어 가면서 상당한 해부학적 신경생리학적 변화가 일어나며 이시기에 간질 발작의 기전에 대한 연구는 이러한 변화를 이해하는데 있어 특별한 기회를 제공해 준다. 동물 실험을 통해서 young animal에서는 간질의 발생이나 전파와 억제 기전이 어른의 성숙된 뇌와는 차이가 있음을 알수 있으며 따라서 그 임상 양상도 나이에 따라 다름을 알 수 있다. 결국 그러한 간질 발작의 acute 혹은 clronic long term 결과도 다르며 임상에서 약물에 작용 기전이나 그로 인한 치료에도 고려되어야 할 것이다. 따라서 미성숙된 뇌의 중추신경계는 어른의 성숙된 뇌의 축소판이 아니며 상기 언급한 여러 나이와 관련된 요소들이 원인이나 임상 양상 및 치료를 결정할 때에 고려하여야 할 것으로 생각된다. 더욱 중요한 것은 이러한 모든 실험 결과는 정상 뇌를 가진 실험 동물로부터 얻은 결과이므로 이미 어떤 간질 발작과 관련된 변성을 가진 뇌(epileptic brain, compromised brain)에서 나이와 관련된 간질 발작 기전이나 간질로 인한 뇌 손상을 연구하기 위해서는 neuronal dysplasia와 같은 발달 장애를 가진 동물 모델에서의 연구가 필연적이라는 것을 반드시 염두에 두어야 한다.

중심 단어 : 간질기전 · 해마 · 발작.

REFERENCES

1) Moshe SL. Epileptogenesis and the immature brain. *Epilepsia* 1987;28(suppl):S3-S15.
2) Hauser WA, Kurland LT. The epidermiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935-1967, *Epilepsia* 1975;16:1-66.
3) Finlay B, Slattery M. Local differences in the amount of early cell death in neocortex predict local specializaion. *Science* 1983;219:1349-51.
4) Huttenlocher P. Synapse elimination and plasticity in developing human cerebral cortex. *Am J Ment Defic* 1984;88:488-96.
5) Jacobson M, Sequence of myelination in the brain of the albino rat. *J Comp Neurol* 1963;121:5-29.
6) Connors BW. Bernardo LS, Prince DA. Coupling between neurons of the developing rat neocortex. *J Neurosci* 1983;3:773-82.
7) Kriegstein AR, Suppes T, Prince DA. Cellular and synaptic physiology and epileptogenesis of the developing rat neocortical neurons in vitro. *Dev Brain Res* 1987;34:161-71.
8) Eayrs JT, Goodhead B. Postnatal development of the cerebral cortex in the rat. *Anat* 1959;93:385-402.
9) Gilles F, Shankle W, Dooling E. Myelinated tracts: growth patterns. In: Gilles F, Leviton A, Dooling E, eds. The Developing Human Brain. Growth and Epidemiologic Neuropathy. Boston, MA: John Wrigh, 1983:117-83.
10) Jacobson M, Sequence of myelination in the brain of the albino rat. *J Comp Neurol* 1963;121:5-29.
11) Moshe SL Ontogency of Seizures and Substantia Nigra Modulation. Baltimor, Md: Johns Hopkins Press, 1989:247-62.
12) Purpura DP. Stability and seizure susceptibility of immature brain. In: Jasper HH, Ward AA, Pope AJ, eds. Basic Mechanisms of the Epilepsies. Boston, MA: Little Brown & Co, 1969:481-505.
13) Schwartzkroin PA. Development of rabbit hippocampus: physiology. *Dev Brain Res* 1982;2:469-86.
14) Cherubini E, Rovira C, Gaiarsa JL, Corradetti R, Ben-Ari Y. GABA mediated excitation in immature rat CA3

hippocampal neurons. *Int J Dev Neurosci* 1990;8:481-90.
15) Swann JW, Brady RJ. Penicillin-induced epileptogenesis in immature rat CA3 hippocampal pyramidal cells. *Dev Brain Res* 1984;12:243-54.
16) Swann JW, Brady RJ, Friedman RJ, Smith EJ. The dendritic origins of penicillininduced epileptogenesis CA3 hippocampal pyramidal cells. *J Neurophysiol* 1986;56:1718-38.
17) Swann JW, Brady RJ, Martin DL. Postnatal development of GABA mediated synaptic inhibition in rat hippocampus. *Neuroscience* 1989;28:551-62.
18) Swann JW, Brady RJ, Smith KL, Pierson MG. Synaptic mechanisms os focal epileptogenesis in the nervous system In: Swann JW, Messer A, eds. Disorders of the developing nervous system: Changing View on Their Origins, Diagnosis, and Treatment. New York, NY: Alan R Liss Inc, 1988:19-49.
19) Brady RJ, Smith KL, Swann JW. Calcium modulation of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) response and electrographic seizures in immature hippocampus. *Neurosci Lett* 1991;124:92-6.
20) Swann JW. Synaptogenesis and epileptogenesis in developing neural networks. In: Swartzkroin PA, Moshe SL, Noebels JL, Swann JW, eds. Brain Development and Epilepsy. New York, NY: Oxford University Press, 1955:195-233.
21) McDonald JW, Johnston MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Dev Brain Res* 1990;15:41-70.
22) Habblitz JJ, Heinemann U. Extracellular K^+ and CA^{2+} changes during epileptiform depression discharges in the immature rat neocortex. *Brain Res* 1987;433:299-303.
23) Luhmann HJ, Prince DA. Transient expression of polysynaptic NMDA receptormediated activity during neocortical development. *Neurosci Lett* 1990;111:109-15.
24) Ackermann RF, Sperber EF, Haas KZ, Moshe SL. Anatomical substrates of severe kindled seizures in immature rats: A radiolabeled deoxyglucose and glucose study. *Epilepsia* 1990;31:676.
25) Deniau J, Chevalier G. The lamellar organization of the rat substantia nigra pars reticulate: distribution of projection neurons. *Neuroscience* 1992;46:361-77.
26) Di Chiara G, Porceddu M, Morelli M, Mulas M, Gessa G. Evidence for a GABAergic projection from the substantia nigra to the ventromedial thalamus and to the superior colliculus of the rat. *Brain Res* 1979;176:273-84.
27) Garant Ds, Gale K. Substantia nigra-mediated anticonvulsant actions: role of nigral output pathways. *Exp Neurol* 1987;97:143-59.
28) Gale K. Mechanisms of seizure control mediated by gamma-aminobutyric acid: A role of the substanti nigra. *FASEB J* 1985;44:2414-24.
29) Okada R, Moshe SL, Wong BY, Sperber EF, Zhao D. Agerelated substantia nigramedicated seizure facilitation. *Exp Neurol* 1986;93:80-7.
30) Moshe SL, Albala BJ. Maturational changes in postictal refractoriness and seizure susceptibility in developing rats. *Ann Neurol* 1983;13:552-7.
31) Bonhaus DW, Walters JR, McNamara JO. Activation of substantia nigra neurons: role in the propagation of seizures. *J Neurosci* 1986;6:3024-30.
32) Gale K. Subcortical Structures and pathways involved in convulsive seizure generation. *J Clin Neurophysiol* 1992;9:264-77.
33) McNamara JO, Galloway MT, Rigsbee LC, Shin C. Evidence implicating substantia nigra in regulation of kindled seizure threshold. *J Neurosci* 1984;4:2410-7.
34) Moshe SL, Brown LL, Kubova H, Veliskova J, Sperber EF. Maturation and segregation of brain networks that modify seizures. *Brain Res* 1994;665:141-6.
35) Prichard JW, Gallagher BB, Glase GH. Experimental seizure threshold testing withflurothyl. *J Pharmacol Exp Ther* 1969;166:170-8.
36) Thompson JL, Holmes GL. Failure of ACTH to alter transfer kindling in the immature brain. *Epilepsia* 1987;28:17-29.
37) Wurpel JND, Sperber EF, Moshe SL. Baclofen inhibits amygdala kindling in immature rats. *Epilepsy Res* 1990;5:1-7.
38) Albala BJ, Moshe SL, Okada R. Kainic-acid-induced seizures: A developmental study. *Dev Brain Res* 1984;13:139-48.
39) Ben-Ari Y, Tremblay E, Riche D, Ghilini G, Naquet R. Electrographic, clinical and pathological alterations following systemic administration of kainic acid, bicuculline or pentetrazole: metabolic mapping using the deoxyglucose method with special reference to the pathology of epilepsy. *Neuroscience* 1981;6:1361-91.
40) Cavalheiro EA, Riche DA, LeGal LaSalle G. Longterm effects of intrahippocampal kainic acid injection in rats: A method for inducing spontaneous recurrent seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982;53:581-9.
41) Holmes GL, Thompson JL. Effects of kainic acid on seizure susceptibility in the developing brain. *Dev Brain Res* 1988;39:51-9.
42) Nitecka L, Tremblay E, Charton G, Bouillot JP, Berger ML, BenAri Y. Maturation of kainic acid seizure-brain damage syndrome in the rat, Ⅱ: histopathological sequelae. *Neuroscience* 1984;13:1073-94.
43) Babb TL. Research on the anatomy and pathology of epileptic tissue. In: Luders H, ed. Epilepsy Surgery. New York, NY: Raven Press: 1992:719-28.
44) Conde H. Organization and physiology of the substantia nigra. *Exp Brain Res* 1992;88:233-48.
45) Holmes GL, Moshe SL. Consequences of seizures in the developing brain. *J Epilepsy* 1990;3(sup 1):7-13.
46) Sperber EF, Haas KZ, Stanton PK, Moshe SL. Resistance of the immature hippocampus to seizure-induced synaptic reorganization. *Dev Brain Res* 1991;60:88-93.
47) Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I. Mossy fiber synaptic reorganizaion in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol* 1989;26:321-30.
48) Friedman LK, Pellegrini-Giampietro DE, Sperber EF, Bennett MVL, Moshe SL, Zukin RS. Kainateinduced status epilepticus alters glutamate and $GABA_A$ receptpr gene expression in adult rat nippocampus: An in situ hybridizaion stydy. *J Neurosci* 1994;14:2697-707.